

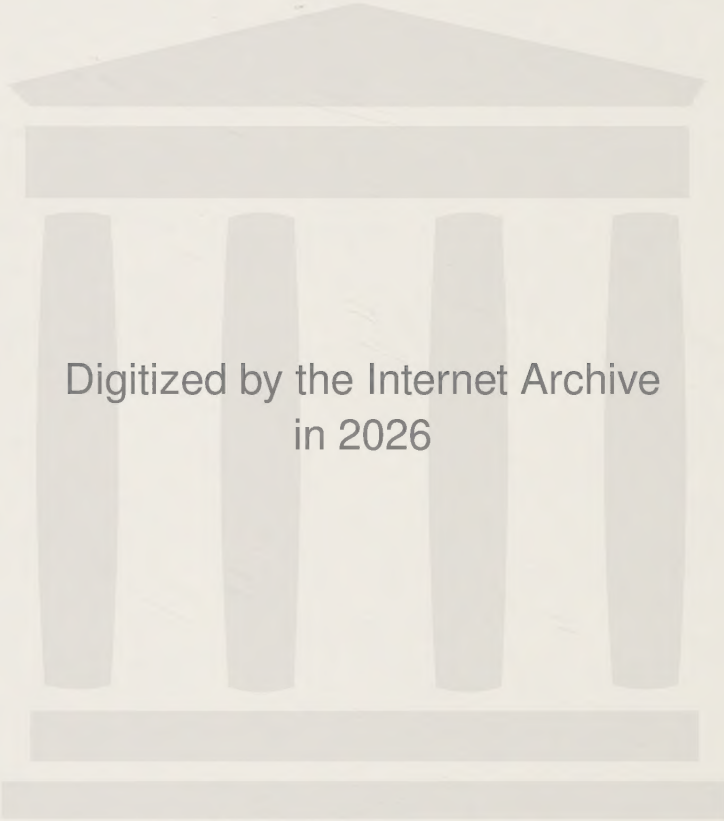
ZUR SYMPTOMATISCHEN
BEHANDLUNG
EINER AKUTEN VERGIFTUNG
MIT T-2 TOXIN
- EINE TIEREXPERIMENTELLE STUDIE
MIT RATTEN

Harald Tremel

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554816_0098

Aus dem Walther Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität München
Vorstand: Prof.Dr.med. W. Forth

ZUR SYMPTOMATISCHEN BEHANDLUNG EINER AKUTEN VERGIFTUNG MIT
T-2 TOXIN - EINE TIEREXPERIMENTELLE STUDIE MIT RATTEN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dr.rer.nat. Harald Tremel

aus
Marktheidenfeld

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med. W. Forth

Mitberichterstatter: 1. Prof.Dr.rer.nat. M. Klingenberg
2. Prof.Dr.med. G. Paumgartner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv.Doiz.Dr.med. B. Fichtl

Dekan: Prof.Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.1987

Für Ruth

Inhaltsübersicht

	Seite
A. Zusammenfassung	1
B. Einleitung	3
C. Material und Methoden	8
C.1. Material	8
C.1.1. Tiere	8
C.1.2. Chemikalien	8
C.2. Methoden	9
C.2.1. Durchführung der Versuche	9
C.2.2. Befundung	14
D. Ergebnisse	16
D.1. Akute Toxizität von T-2 Toxin bei der Ratte	16
D.1.1. Dosis-Letalitäts-Beziehungen	16
D.1.2. Vergiftungsbild	17
D.2. Beeinflussung der akuten Toxizität von T-2 Toxin bei der Ratte	27
D.2.1. Einfluß von Frischplasma	27
D.2.2. Einfluß von Silibinin	28
D.2.3. Einfluß von Dexamethason	29
E. Diskussion	34
F. Literaturverzeichnis	44

A. Zusammenfassung

T-2 Toxin, eines der bedeutendsten Mykotoxine aus der Gruppe der Trichothecene, ist ein hochtoxisches Stoffwechselprodukt verschiedener Schimmelpilzarten. Sowohl beim Menschen als auch bei Tieren wurden zahlreiche Massenvergiftungen durch diese Mykotoxine beschrieben. Zentrale Fragen zum Mechanismus und zur Todesursache einer akuten T-2 Toxin Vergiftung sind bis heute noch nicht geklärt.

Es wurde deshalb zunächst das akute Vergiftungsbild nach T-2 Toxin an einem Tiermodell (Ratte) eingehend studiert: Es zeigten sich äußerst steile Kurvenverläufe der Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei dieser Tierspezies. Als makroskopische Befunde imponierten bei den gestorbenen Tieren Lungenödeme sowie massive Wasserverluste und Einblutungen in den Intestinaltrakt. Die histopathologischen Untersuchungen ergaben ferner ausgeprägte glomeruläre Nierenthrombosen im Sinne einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG), eine toxische Knochenmarksdepression und deutliche Anzeichen einer Leberschädigung.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der Einfluß verschiedener Behandlungsmaßnahmen auf die toxischen Wirkungen von T-2 Toxin geprüft: Eine Behandlung der Tiere mit Frischplasma (10 ml/kg i.v.) 5 h nach der Vergiftung verringerte das Auftreten einer DIG in den Nierenglomerula erheblich. Die Vorbehandlung mit Silibinin (25 mg bzw. 200 mg/kg i.p.) zeigte einen deutlichen, protektiven Effekt gegenüber der hepatotoxischen Wirkung von T-2 Toxin. Quoad vitam waren diese Behandlungsmaßnahmen allerdings wirkungslos.

Eine Behandlung mit Dexamethason hingegen beeinflusste die Letalität nach akuter intravenöser T-2 Intoxikation erheblich: Bei einer Dosis von 0.75 mg/kg T-2 Toxin i.v.

starben zwei Drittel der Tiere. Bei den Tieren, die Dexamethason (1.6 mg/kg i.v.) entweder 30 min vor oder 1 h nach der Verabreichung des Giftes erhielten, wurde eine fast fünffache Verminderung der Letalitätsrate beobachtet. Wenn Dexamethason erst 3 h nach dem Toxin injiziert wurde, zeigte es sich weniger wirkungsvoll.

Bei Gabe einer sicher tödlichen intravenösen Dosis von T-2 Toxin sowie nach peroraler Vergiftung konnte durch die Vorbehandlung mit Dexamethason der Tod nur hinausgezögert werden, ohne daß hierdurch die Letalitätsrate bedeutend beeinflußt wurde.

Die Sektionsbefunde offenbarten, daß Dexamethason in der Lage ist, die Inzidenz von Lungenödemem und Diarrhöen deutlich zu reduzieren. Im Gegensatz hierzu war die Inzidenz von Hämorrhagien durch diese Behandlung nicht vermindert. Intestinale Blutungen wurden bei den mit Dexamethason behandelten Tieren sogar häufiger beobachtet als bei den Kontrollen.

B.

Einleitung

T-2 Toxin, ein Mykotoxin aus der Gruppe der Trichothecene, besitzt hohe Toxizität für Mensch und Tier. Es wird bevorzugt von verschiedenen Fusarienstämmen gebildet, die weltweit als ubiquitäre Saprophyten und Pflanzenparasiten nachweisbar sind.

Besondere Bedeutung kommt dieser Substanz folglich aus nahrungsmitteltoxikologischer Sicht zu. Es gibt zahlreiche historische Berichte über Massenvergiftungen beim Menschen und bei Tieren durch den Genuß von pilzbefallenem Getreide:

Bereits im Jahre 1891 berichtete WORONIN in der Botanischen Zeitung (64) über Vergiftungsfälle durch das sogenannte "Tamelgetreide" in Sibirien, die gekennzeichnet waren von Symptomen wie Schwindel, Schüttelfrost, Erbrechen und Sehstörungen sowie Futterverweigerung bei Tieren. Pilzflora und Krankheitsbild ließen auf eine Beteiligung von Trichothecenen schließen (60).

JOFFE (21, 22, 23) beschreibt das endemische Auftreten der "alimentären toxischen Aleukie" (ATA), auch "septische Angina" oder "alimentäre hämorrhagische Aleukie" genannt, in den Notzeiten von 1942 bis 1947 im Distrikt Orenburg in Weißrußland. Durch den Genuß von auf dem Feld überwintertem Getreide entstand ein schweres Krankheitsbild, das geprägt war von Erbrechen, Durchfall, Leukopenie, Agranulozytose mit nekrotisierender Angina, Sepsis und hämorrhagischer Diathese. Etwa 10% der Bevölkerung in diesem Gebiet starben. Erst später gelang es, mittels exakter Analysen in den giftigen Rohextrakten authentischer Pilzstämmen, T-2 Toxin nachzuweisen (65).

Als weitere Massenvergiftungsfälle, die auf T-2 Toxin und andere Trichothecene zurückgeführt werden, sind bekannt die "red mold disease" in Japan (38, 39), die

Stachybotryotoxikose und Dendrochiotoxikose in der UdSSR (6, 7, 19), desweiteren Toxikosen durch fusarienbefallenes Futter wie Gras (67) und Mais (14) in den USA ("moldy corn toxicosis") und Bohnen (56) in Japan ("bean-hulls poisoning").

Eine neue Bedeutung haben die Trichothecene in jüngster Zeit erlangt. Es häufen sich Berichte (44, 48), wonach diese Mykotoxine ("yellow rain") als Kampfstoffe in Afghanistan, Laos und Kamputschea eingesetzt worden sein sollen.

Dabei sollen diese Gifte von verschiedenen Trägern aus - wie Flugzeugen, Hubschraubern oder Raketen - als Aerosol über dem Einsatzgebiete abgestoßen worden sein und hauptsächlich durch Hautkontakt sowie inhalatorische Aufnahme ihre lokalen bzw. systemischen Wirkungen entfaltet haben.

Den genannten Berichten zufolge wurde in Pflanzen- und Bodenproben aus den betroffenen Gebieten T-2 Toxin in außergewöhnlich hohen Konzentrationen nachgewiesen.

Probennahme, Aufzeigung von Zusammenhängen und Analyseverfahren lassen jedoch einige Fragen offen (32). Die Beschreibung der Vergiftungssymptomatik ist oft widersprüchlich und wenig aufschlußreich.

Das Spektrum der Krankheitserscheinungen, die durch T-2 Toxin ausgelöst werden können, ist umfangreich (34):

Nach Hautkontakt kommt es bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen zu ausgeprägten Nekrosen, die unter Schuppung, aber ohne Blasenbildung, nach einigen Wochen wieder vollständig ausheilen. Dies konnte in zahlreichen Tierversuchen (41, eigene unveröffentlichte Ergebnisse) sowie nach Laborunfällen (1, 2) beobachtet werden.

Die systemisch-toxischen Wirkungen sind - nach heutiger Auffassung - gekennzeichnet durch die ausgeprägte zytotoxische Aktivität von T-2 Toxin. Die Zellschädigungen werden häufig mit den durch alkylierende Substanzen oder

ionisierende Strahlen hervorgerufenen Effekten verglichen. Man spricht daher auch von einer "radiomimetischen" Wirkung der Trichothecene (55, 57). Hervorzuheben sind ferner ihre starke emetische Wirkung (58) sowie die charakteristischen Phänomene der Futterverweigerung (62) und Wachstumshemmung (63) bei Tieren.

Klinisch imponieren Schädigungen von Wechselgeweben wie Darm, Knochenmark und lymphatischen Organen mit all den damit verbundenen schwerwiegenden Folgen für den Gesamtorganismus: Es kommt zu massiven Diarrhöen, Hämorrhagien und erheblicher Immunsuppression mit erhöhter Infektionsbereitschaft (35).

Darüberhinaus beobachtete man verschiedene Formen der Leberschädigung wie Nekrosen (25), Gallengangsproliferationen (20) und fettige Degenerationsherde (28).

LUTSKY (27) beschrieb tubuläre Schwellungen bei Katzennieren nach T-2 Toxin.

YAROM et al. (66) sowie SCHOENTAL et al. (43) diskutierten die Bedeutung der kardiotoxischen Wirkung für eine T-2 Toxikose.

Desweiteren fand man trichothecen-induzierte Stauungen, Ödeme sowie eine graue Hepatisation in den Lungen von Katzen (27) und Affen (37).

Die von BAMBURG und STRONG (1) beobachteten Nervenzellschäden im Gehirn wären möglicherweise mit den - auch in unseren früheren Untersuchungen mit Kaninchen und Ratten beobachteten - neurologischen Störungen, wie Ataxien und Lähmungen der hinteren Extremitäten, vereinbar (51).

Eine weitere wichtige Beobachtung machten BAMBURG und STRONG (1) an Ratten: Nach T-2 Toxin war sowohl die Partielle Thromboplastinzeit als auch die Prothrombinzeit verlängert, was auf eine Beeinträchtigung von endogenem und exogenem Gerinnungssystem hinweist. Bei unseren eingehenderen Untersuchungen zur plasmatischen Gerinnung an

Kaninchen fanden wir ebenfalls erhebliche Störungen, die sich nicht allein durch Organschädigungen erklären ließen (50).

Nach heutigem Wissensstand gehören die Trichothecene mit zu den wirksamsten Inhibitoren der Proteinsynthese in eukaryontischen Zellen. Dies konnte in einer Vielzahl von Untersuchungen gezeigt werden (31, 53, 54).

Bei in vitro Untersuchungen von UENO und MATSUMOTO (59) zeigte sich ferner, daß T-2 Toxin in der Lage ist, SH-Enzyme, wie Creatinphosphokinase, Lactatdehydrogenase und Alkoholdehydrogenase, zu inaktivieren.

Auch eine Beteiligung radikalischer Mechanismen an durch T-2 Toxin hervorgerufenen Schädigungen wird diskutiert (45).

Bei unseren Experimenten mit isolierten Ratten-Hepatozyten stand eine Schädigung der Zellmembranen im Vordergrund der zytotoxischen Wirkung von T-2 Toxin (49).

Zentrale Fragen nach dem Mechanismus und der Todesursache einer akuten T-2 Toxin Vergiftung sind bis heute nicht geklärt. Diese Situation wurde kürzlich treffend so charakterisiert:

"The experiments reported here did not assist in elucidating the cause of death in T-2 toxicity. ...and it was known from earlier studies that other organs do not yield any morphological information that would help explain death. One can only assume that a large number of factors contributed to the death of the animals." (42)

Daraus wird verständlich, daß auch eine effektive Therapie einer T-2 Toxikose bisher nicht bekannt ist (34).

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit sollte deshalb das komplexe Vergiftungsbild einer akuten T-2 Intoxikation an einem Tiermodell eingehend studiert werden. Gleichzeitig sollten die Dosis-Letalitäts-Beziehungen

für die perorale und intravenöse Vergiftung mit T-2 Toxin ermittelt werden.

Von den hierbei gewonnenen Erkenntnissen ausgehend, sollte dann im zweiten Teil der Arbeit der Einfluß verschiedener Behandlungsmaßnahmen auf die beobachteten Symptome untersucht werden.

Die Untersuchungen wurden mit Ratten durchgeführt.

C. Material und Methoden

C.1. Material

C.1.1. Tiere

Es wurden männliche Sprague Dawley Ratten verwendet (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld) mit einem Gewicht von 220 bis 290 g.

Die Tiere erhielten ein Standardtrockenfutter der Fa. Alma (H 1003, F. Botzenhardt KG, Kempten), eine pelletierte Haltungsdiät für Ratten, und normales Leitungswasser ad libitum.

Sie wurden einzeln in Stoffwechselkäfige aus Edelstahl eingebracht und in einem vollklimatisierten Raum bei konstanter Temperatur und Luftfeuchtigkeit gehalten. Der Beleuchtungsrythmus war auf zwölf Stunden Licht pro Tag (6 - 18 h) automatisch festgelegt.

C.1.2. Chemikalien

T-2 Toxin

3 α -Hydroxy-4 β ,15-diacetoxy-8 α -(3-methylbutyryloxy)-
-12,13-epoxy- Δ^9 -trichothecen, MG 466,2 g/mol

Macor Chemicals Ltd., Jerusalem/Israel

Reinheit: > 98% (lt. Herstellerangabe)

Dexamethason

9 α -Fluor-11 β ,17-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-
-3,20-dion-21-dihydrogenphosphat, MG 392,5 g/mol

DECADRON^R-Phosphat

MSD Sharp & Dohme GmbH, München

Silibinin

Dinatrium-silibinin-dihemisuccinat

Wirkstoff des LEGALON^R

Dr. Madaus und Co., Köln

Formalin (4%, gepuffert)

Herstellung der Lösung:

1000 ml 40%-ige Formaldehydlösung

40 g NaH_2PO_4

65 g Na_2HPO_4

9000 ml Aqua dest.

Alle übrigen Chemikalien wurden vom Handel bezogen und waren vom höchsten erhältlichen Reinheitsgrad.

C.2. Methoden

C.2.1. Durchführung der Versuche

Vor Beginn eines jeden Versuchs wurde den Tieren ausreichend Zeit gelassen, sich an Fütterungs- und Haltungsbedingungen zu adaptieren. Anschließend wurden sie mit Hilfe von Zufallszahlen auf die einzelnen Versuchsgruppen verteilt.

Während des Versuchs wurden die Tiere ständig beobachtet. Auffälligkeiten und Todeszeitpunkte wurden protokolliert. Im Todesfall wurden die Ratten möglichst sofort der Sektion zugeführt.

Untersuchungen zur akuten Toxizität

Zur Abschätzung des LD_{50} -Wertes und zum eingehenden Studium des Vergiftungsbildes wurden sechs Gruppen zu jeweils fünf Tieren gebildet. I-2 Toxin wurde in Äthanol/0.9% NaCl (1/9) gelöst und über eine Schwanzvene injiziert. Die Kontrollen erhielten das Lösungsmittel.

Bei der Autopsie der gestorbenen Tiere wurden verschiedene Organe bzw. Organteile entnommen und histologisch befundet: Herz, Lunge, Leber, Niere, Sternum, Magen, Jejunum und Colon.

Gruppe	T-2 Toxin (mg/kg i.v.)
0	----
1	0.25
2	0.50
3	0.75
4	1.00
5	1.50

Die überlebenden Tiere wurden nach 48 h dekapitiert und ebenfalls makroskopisch und mikroskopisch untersucht.

Versuch mit Frischplasma

Im ersten Behandlungsversuch wurde der Einfluß von Frischplasma auf die akute Toxizität von T-2 Toxin untersucht. Hierzu wurden zwei randomisierte Gruppen zu je acht Tieren gebildet. Die erste Gruppe erhielt nur T-2 Toxin. Die zweite Gruppe erhielt zusätzlich 5 h nach der Applikation des Giftes 10 ml/kg Plasma i.v., welches unbehandelten Tieren einige Tage zuvor entnommen und anschließend sofort tiefgefroren (-75°C) worden war (fresh frozen plasma, FFP).

Gruppe	T-2 Toxin (mg/kg i.v.)	FFP (ml/kg i.v.)
1	1.0	--
2	1.0	10

Darüberhinaus wurde wie oben beschrieben verfahren. Zur histologischen Untersuchung wurden entnommen: Herz, Lunge, Leber, Niere, Magen, Jejunum und Colon.

Versuch mit Silibinin

In einem weiteren Versuch wurde der Einfluß von Silibinin (Wirkstoff des LEGALON^R) auf die Hepatotoxizität von T-2 Toxin überprüft. Es wurden hierzu drei Gruppen zu jeweils sieben Tieren gebildet. T-2 Toxin wurde - gelöst in Äthanol/0.9% NaCl (1/9) - mittels einer Schlundsonde peroral verabreicht. Silibinin wurde 1 h vor Toxingabe i.p. injiziert. Die Kontrollen erhielten Bernsteinsäure Dinatriumsalz in einer der Gruppe zwei entsprechenden Menge ebenfalls intraperitoneal.

Gruppe	T-2 Toxin (mg/kg p.o.)	Silibinin (mg/kg i.p.)
1	2.5	---
2	2.5	25
3	2.5	200

Die Überlebenden Tiere wurden nach 72 h durch Dekapitieren getötet. Die Lebern der Tiere wurden histologisch untersucht.

Versuchsreihe mit Dexamethason

Es wurden verschiedene Untersuchungen zur Wirkung von Dexamethason (DECADRON^R-Phosphat) auf die Letalität einer T-2 Toxin Vergiftung durchgeführt.

Im ersten Versuch dieser Reihe wurden zwei randomisierte Testgruppen zu je 21 Tieren gebildet. Dexamethason wurde 30 min vor der intravenösen T-2 Toxingabe ebenfalls i.v. verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt stattdessen auf dem gleichen Weg sterile, physiologische Kochsalzlösung. Die Tiere wurden anschließend über 35 Tage beobachtet.

Gruppe	T-2 Toxin (mg/kg i.v.)	Dexamethason (mg/kg i.v.)
1	0.75	---
2	0.75	1.6

Der nächste Versuch galt der Frage nach dem optimalen Zeitpunkt der Dexamethason-Verabreichung. Es wurden hierzu vier Gruppen gebildet, auf die jeweils sieben Tiere zufallsverteilt wurden. Dexamethason wurde 30 min vor sowie 1 h bzw. 3 h nach Injektion von T-2 Toxin verabreicht. Der Kontrollgruppe wurde wiederum 30 min vor der Toxin-gabe physiologische Kochsalzlösung injiziert.

Gruppe	T-2 Toxin (mg/kg i.v.)	Dexamethason (mg/kg i.v.)	Zeitpunkt der Dexam. Injektion
1	0.75	---	---
2	0.75	1.6	- 0.5 h
3	0.75	1.6	+ 1 h
4	0.75	1.6	+ 3 h

Die Tiere wurden anschließend über 35 Tage beobachtet.

Im darauffolgenden Versuch wurde die Dexamethason-Wirkung bei einer sicher tödlichen T-2 Toxin Dosis überprüft. Es wurden zwei Gruppen mit je zehn Tieren gebildet. Die Testgruppe wurde 1 h vor Versuchsbeginn mit Dexamethason vorbehandelt. Darüberhinaus erfolgten zwei weitere intramuskuläre Steroidinjektionen nach 12 und 24 h. Die Kontrolltiere wurden entsprechend mit physiologischer Kochsalzlösung vorbehandelt.

Die Tiere wurden anschließend über 35 Tage beobachtet.

Gruppe	T-2 Toxin (mg/kg i.v.)	Dexamethason
1	1.0	---
2	1.0	1.6 mg/kg i.v. (1 h zuvor) 1.6 mg/kg i.m. (nach 12 h) 1.6 mg/kg i.m. (nach 24 h)

Im letzten Versuch dieser Reihe wurden die Auswirkungen einer Dexamethason-Vorbehandlung (1 h vor Verabreichung des Giftes) bei oraler Vergiftung durch T-2 Toxin untersucht. Außerdem diente dieser Versuch der Etablierung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung für die perorale Vergiftung bei Ratten. Es wurden sechs Gruppen à sieben Tiere gebildet. T-2 Toxin wurde - gelöst in Äthanol/0.9% NaCl (1/9) - mit Hilfe einer Schlundsonde aus Metall verabreicht.

Die Versuche wurden nicht gleichzeitig, sondern nacheinander durchgeführt und sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Gruppe	T-2 Toxin (mg/kg p.o.)	Dexamethason (mg/kg i.v.)
1	3.0	---
2	3.0	1.6
3	3.5	---
4	3.5	1.6
5	5.0	---
6	5.0	1.6

Die Tiere wurden anschließend über 35 Tage beobachtet und im Todesfall eingehend makroskopisch befundet. Die Herzen und Nieren der gestorbenen Tiere wurden histologisch untersucht.

C.2.2. Befundung

Makroskopische Untersuchung

Vor Beginn der Autopsie wurde das verstorbene Tier eingehend inspiziert. Dann erfolgte die Eröffnung des Abdomens entlang der Linea alba. Vor der Eventration von Leber, Milz, Magen-Darm-Trakt und Nieren wurden - nach Verlagerung des Darmkonvoluts - zunächst alle Bauchorgane in situ untersucht.

Danach wurde das Zwerchfell scharf von der Interkostalmuskulatur abgelöst und ein Längsschnitt bis in die Höhe des Larynx gelegt. Nach Betrachtung der Thorakalorgane wurden diese entnommen.

Zur Untersuchung des Gehirns wurde der Kopf zunächst, beginnend mit einem Sagittalschnitt über dem Schädeldach, enthäutet. Anschließend wurde, nach zirkulärer Schnittführung in Höhe des oberen Orbitalandes, das Gehirn durch Abheben der Kalotte freigelegt.

Für jedes Tier wurde ein ausführliches Sektionsprotokoll angelegt.

Präparation des Gastrointestinaltrakts

Der Magen wurde entlang der großen Kurvatur und die Dünn- und Dickdarmteile kontralateral des Mesenterialansatzes eröffnet. Chymusreste wurden vorsichtig mit physiologischer Kochsalzlösung weggespült. Anschließend wurden die Präparate mit der Serosaseite auf einen Karton aufgebracht und mit Präparationsnadeln befestigt.

Histologische Untersuchung

Die entnommenen Organe und Gewebeteile wurden sofort in 4%-igem gepufferten Formalin fixiert. Nach Entwässerung und Einbettung in Paraffin wurden die Präparate geschnitten. Anschließend wurde das Paraffin wieder herausgelöst und die Schnitte mit Hämatoxylin und Eosin eingefärbt.

Die histopathologische Befundung der Präparate erfolgte unter fachkundiger Beratung durch Herrn Prof.Dr. J.M. Gokel, Pathologisches Institut der Universität München.

D. Ergebnisse

D.1. Akute Toxizität von T-2 Toxin bei der Ratte

D.1.1. Dosis-Letalitäts-Beziehungen

Wie Abbildung 1 zeigt, ergibt sich für die akute Toxizität von T-2 Toxin bei der Ratte eine sehr steile Dosis-Wirkungs-Beziehung. Während bei einer intravenösen Dosis von 0.5 mg/kg noch 80% der Tiere überlebten, starben bei Dosen von 0.75 mg/kg und mehr alle Tiere.

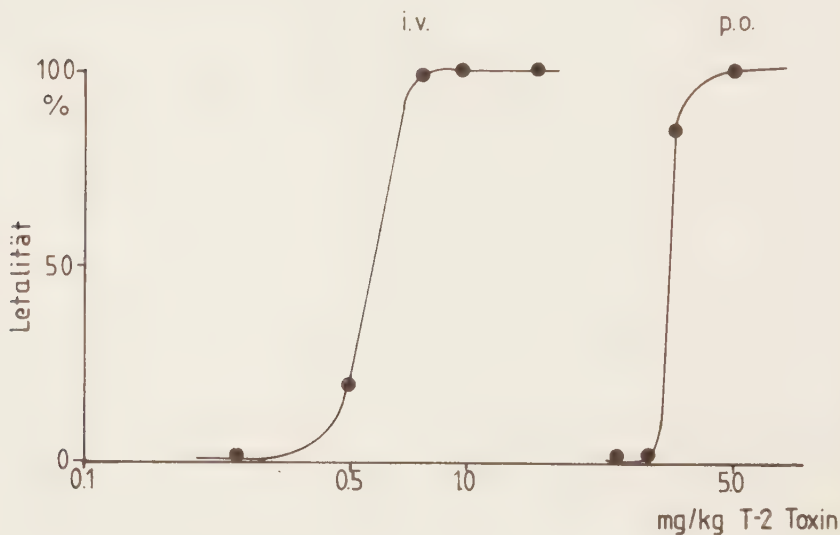


Abbildung 1

Dosis-Wirkungs-Beziehungen für die akute Letalität einer T-2 Toxin Vergiftung bei Ratten

Im rechten Teil von Abbildung 1 ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung für die akute Letalität nach oraler Gabe dargestellt. Die hierfür verwendenden Daten stammen aus vier verschiedenen Versuchen (jeweils Kontrollgruppen der Behandlungsversuche, s. Methoden), zeigen aber deutlich, daß auch bei peroraler Gabe von T-2 Toxin die Dosis-Letalitäts-Beziehung enorm steil verläuft: Bei einer Dosis von 3.0 mg/kg p.o. überlebten alle Tiere. Bei einer Dosis von 3.5 mg/kg p.o. starben bereits 6/7 Tieren.

D.1.2. Vergiftungsbild

Allgemeinsymptome

Erste Symptome nach intravenöser T-2 Toxin Verabreichung waren in der Regel z.T. massive Diarrhöen, die - in Abhängigkeit von der eingesetzten Dosis - nach zwei bis fünf Stunden auftraten. Hinzu trat eine zunehmende Sedierung mit fließendem Übergang in Agonie.

Gleichzeitig entwickelten sich häufig schwere dyspnoische Beschwerden mit konsekutiver zentraler Zyanose. In der Folge waren dann nicht selten grobblasige Rasselgeräusche sowie der Austritt schaumigen, serösen Sekrets aus Mund und Nase wahrzunehmen.

Die Urinausscheidung der Tiere war meist reduziert, in vielen Fällen sogar bis hin zur Anurie.

Bei längeren Überlebenszeiten entwickelten sich zusätzlich Ataxien und Lähmungen besonders der hinteren Extremitäten, die aufgrund der starken Sedation jedoch selten eindeutig diagnostizierbar waren, sowie verschiedene Formen und Ausprägungsgrade von Blutungen (Petechien, Meläna, Hämaturie, Blutungen aus Nase, Augen und evtl. Hautverletzungen).

Zur Häufigkeit der beschriebenen Symptome siehe auch Abbildung 9 (Sektionsbefunde).

Nach intravenöser Vergiftung starben die meisten Tiere

am ersten Tag. Nach oraler Gabe vergleichbar wirksamer Dosen von T-2 Toxin trat dagegen das Maximum der Sterblichkeit erst am zweiten Tag auf. Dieser Unterschied ist in Tabelle 1 vergleichend dargestellt.

T-2 Toxin (mg/kg)	Appl. (n)	Anzahl der gestorbenen Tiere			
		am 1.	2.	3.	4.-35. Tag
0.75	i.v. (26)	13	3	2	2
1.0	i.v. (18)	18	-	-	-
3.5	p.o. (7)	-	5	1	-
5.0	p.o. (7)	2	5	-	-

Tabelle 1

Abhängigkeit des Todeszeitpunkts vom Applikationsweg bei einmaliger T-2 Toxin Verabreichung

Neben dem zeitlich verzögerten Auftreten der Vergiftungserscheinungen fanden sich auch substantielle und graduelle Unterschiede bei der Vergiftungssymptomatik:

Die Urinausscheidung war nach peroraler Vergiftung weit weniger beeinflußt als nach intravenöser T-2 Toxin Gabe. Eine Anurie wurde nicht beobachtet. Außerdem fanden sich die beschriebenen Lungensymptome bei oraler Giftaufnahme viel seltener.

Nach unserem Eindruck standen bei der T-2 Intoxikation per os massive Wasserverluste und Blutungen in den Intestinaltrakt im Vordergrund des Vergiftungsbildes.

Makroskopische Befunde

Makroskopisch faßbare Veränderungen an den Organen und Geweben der Versuchstiere fanden sich erst ab einer intravenösen Dosis von 0.5 mg/kg. Bei der genannten Dosis waren die Veränderungen sehr diskret und beschränkten sich auf besonders paravertebral gelegene, subfasziale Blutaustritte im Bereich der Rückenmuskulatur. An Milz

und Lunge der Tiere zeigten sich vereinzelte, punktförmige hyperämisch-hämorrhagische Bezirke.

Lediglich das eine Tier, welches bei dieser T-2 Toxin Dosis gestorben war, bot Befunde, die dann auch bei höheren Dosen immer wieder gesehen wurden. Im Vordergrund standen:

- Hämorrhagien und Hyperämien der verschiedensten inneren Organe (Milz, Gastrointestinaltrakt, Niere, Leber, Lunge, Hoden, subendokardiale Blutungen) in unterschiedlicher Ausprägung und mit besonderer Bevorzugung von Dünn- und Dickdarm
- Diarrhöen mit erheblichen Flüssigkeitsansammlungen im Darmlumen
- Lungenödeme mit serösem bis blutig-serösem, schaumigem Sekret in Trachea und Bronchien
- Abblassung der Nierenrinde ("Schockniere")
- Anämisch-hyperämische landkartenförmige Verfleckungen der Leber mit verwaschenen Strukturen und stellenweise aufgehobener Organarchitektur
- Die Gerinnungsfähigkeit des bei der Sektion gewonnenen Blutes war stark eingeschränkt bzw. aufgehoben (jedoch nur in einem Zeitraum von etwa 10 bis 30 h nach Toxingabe).

Bei keinem der untersuchten Tiere waren makroskopisch faßbare intrakranielle Veränderungen festzustellen (kein Hirnödem, keine intrakraniellen Blutungen).

Die Sektionsbefunde offenbarten darüberhinaus, neben den bereits erwähnten, weitere Unterschiede zwischen intravenösem und peroralem Vergiftungsbild:

Eine Abblassung der Nierenrinde im Sinne einer "Schockniere" konnte nach oraler T-2 Toxingabe nicht beobachtet werden.

Außerdem fand sich bei etwa 30% der per os vergifteten

Tiere ein extrem harter und anämischer Herzmuskel. Sub-endokardiale Blutungen wurden hier nur in einem einzigen Fall gesehen.

Die beschriebenen Leberveränderungen waren bei oraler T-2 Toxingabe ein konstanter Befund.

Histologische Befunde

Herz

Ab einer Dosis von 0.75 mg T-2 Toxin/kg (Gruppe 3) fanden sich gehäuft eine geringgradige Hyperämie der interstitiellen Kapillaren sowie besonders im linken Ventrikel, unmittelbar subendokardial gelegene, kleine Diapedesisblutungen. Sonst in allen Fällen: Unauffälliges Herzmuskelgewebe, keine entzündlichen Infiltrate, keine Myokardnekrosen und keine Parietalthromben. Auch die Herzklappen und die herznahen größeren Gefäße waren ohne einen pathologischen Befund.

Lunge

In den Gruppen 1 und 2 unauffälliges Lungengewebe. Ab einer Dosis von 0.75 mg/kg waren häufig perivaskuläre Ödemmanschetten bei meist noch optisch leeren Alveolen zu beobachten. Die Alveolarsepten erschienen oft zellvermehrt infolge einer Leukozytose in der kapillären Endstrombahn. Gelegentlich herdförmige venöse Hyperämie und Erythrozytenansammlungen in den Alveolen. Die Lungenbefunde entsprachen weitestgehendst dem Bild einer (beginnenden) Schockreaktion.

Leber

Bereits ab einer Dosis von 0.5 mg/kg T-2 Toxin war als konstanter Befund eine Schädigung von Hepatozyten zu beobachten: Regellos verteilte Leberzellen mit stärker eosinrot angefärbtem Zytoplasma und pyknotischen Zellkernen. Daneben auch bereits voll entwickelte azidophile Einzelzellnekrosen sowie eine stark gesteigerte Leberzellregeneration. Bei höheren Dosen fanden sich dann auch

kleine Gruppennekrosen und kleine Fibrinausfällungen in den Sinusoiden. In Einzelfällen kam es auch zu größeren anämischen Nekrosen. Darüberhinaus war in der Regel eine Hyperämie besonders der Zentralvenen zu beobachten.

Niere

Bei dem Tier, welches bei einer Dosis von 0.5 mg/kg gestorben war sowie bei allen Tieren, die höhere Dosen von T-2 Toxin erhalten hatten, beobachteten wir als konstanten Befund eine ausgedehnte disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) in den Glomerula der Niere: In den Glomerula regelmäßig deutlich ektatisch dilatierte Kapillarschlingen, dicht angefüllt mit Fibrinthromben. Zwischen dem Fibrinmaterial Kernbruchstücke und Reste nekrotischer Endothelzellen. Tubuläre Nekrosen waren nicht nachweisbar. Das Interstitium war meist schmal und zellarm. Besonders im Bereich der Mark-Rinden-Grenze zeigte sich häufig eine Hyperämie der intertubulären Kapillaren (siehe Abbildung 2b).

Knochenmark

Bereits ab einer Dosis von 0.5 mg/kg T-2 Toxin fanden sich als konstante Befunde: Starke Verminderung der Hämatopoese mit besonderer Reduzierung der Myelopoese und Erythropoese. Daneben Hyperämie der Kapillaren und Sinusoide mit herdförmigen kleinen Blutungen. In Einzelfällen waren ferner fleckförmige ödematöse Bezirke und netzige Ausfällungen von Fibrin zu beobachten (siehe Abbildung 3b).

Magen

Abgesehen von vereinzelt dilatierten, hyperämischen Gefäßen zeigten sich bei keinem der untersuchten Tiere, weder im Vor- noch im Drüsenmagen, pathologische Befunde: Keine Blutungen, keine entzündlichen Infiltrationen. Nirgendwo waren Schleimhaut- oder Plattenepitheldefekte erkennbar.

Jejunum

Es zeigten sich wiederum bei dem Tier, welches bei einer Dosis von 0.5 mg/kg T-2 Toxin gestorben war sowie bei allen Tieren, die höhere Dosen erhalten hatten, folgende konstante Befunde mit geringen graduellen, nicht aber dosisabhängigen Unterschieden: Deutlich verschmälerte Schleimhaut, wobei das Zottenrelief teilweise nur noch angedeutet erkennbar war. Die stummelförmigen Zotten häufig völlig epithelfrei und nur noch aus einem Stromastiel bestehend, in dem massenhaft Bruchstücke von Leukozyten und gering hyperämische Gefäße zu finden waren. Keinerlei entzündliche Reaktion. In miterfaßten Lymphfollikeln massenhaft Bruchstücke von Lymphozyten, besonders im Bereich der Keimzentren (siehe Abbildung 4b).

Colon

Ähnliche Befunde wie am Jejunum waren auch an verschiedenen Stellen der Dickdarmschleimhaut zu erkennen. Ab einer Dosis von 0.75 mg/kg T-2 Toxin fanden sich unabhängig von der verabreichten Giftmenge: Teilweise oder völlig abgelöstes Epithel ohne erkennbare entzündliche Reaktion. In relativ intakten Bereichen deutliche Verminderung von Becherzellen. Im Schleimhautstroma reichlich Bruchstücke von Leukozyten und vereinzelt hyperämische Gefäße. In einigen Fällen ödematös verbreiterte Gefäße. Die tieferen Wandabschnitte waren unauffällig (siehe Abbildung 5b).

Die bei den Versuchen nach oralen Gabe von T-2 Toxin erhobenen histologischen Befunde ergaben - bis hinauf zu einer Dosis von 5 mg/kg T-2 Toxin p.o. - außer Zeichen einer Hyperämie, keine eindeutigen, lichtmikroskopisch faßbaren, pathologischen Veränderungen an Nieren und Herzen.

Abbildung 2a)

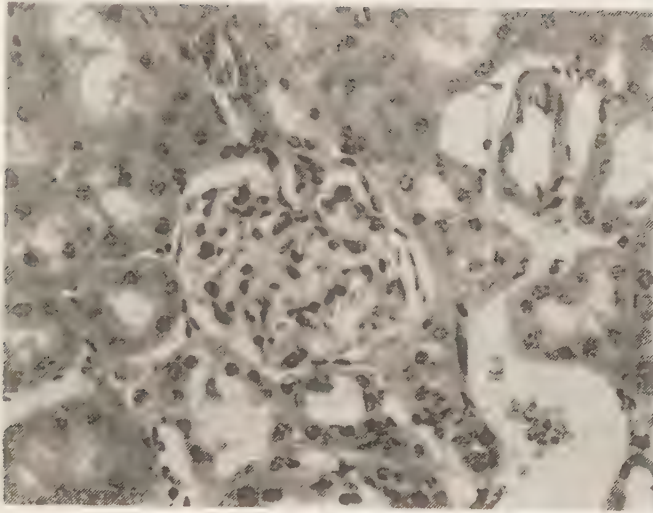


Abbildung 2b)

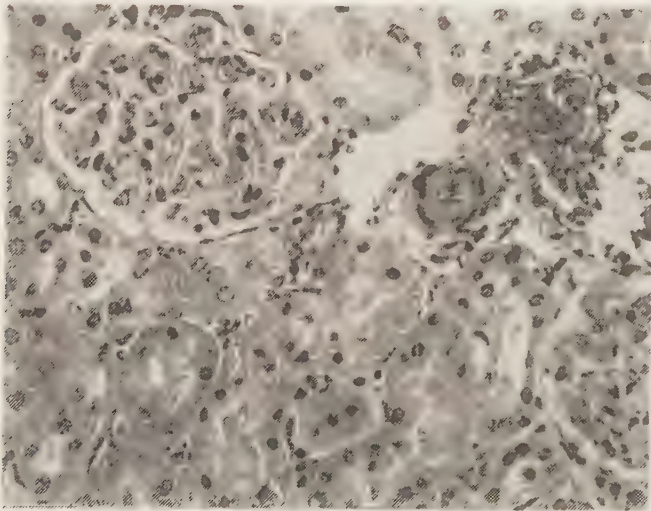


Abbildung 2

Histologische Bilder der Nierenrinde der Ratte

a) Kontrolltier der Gruppe 0: Normalbefund

b) Gruppe 3 (0.75 mg/kg T-2 Toxin i.v.): Fibrinthromben
in den dilatierten Kapillarschlingen der Glomerula (DIG)

Abbildung 3a)

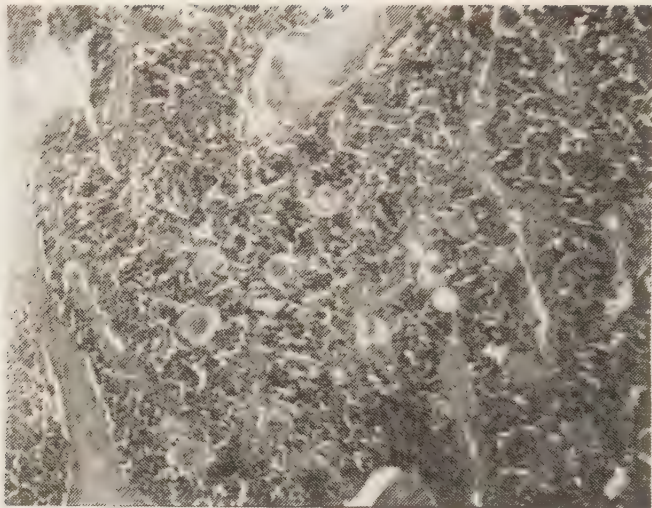


Abbildung 3b)

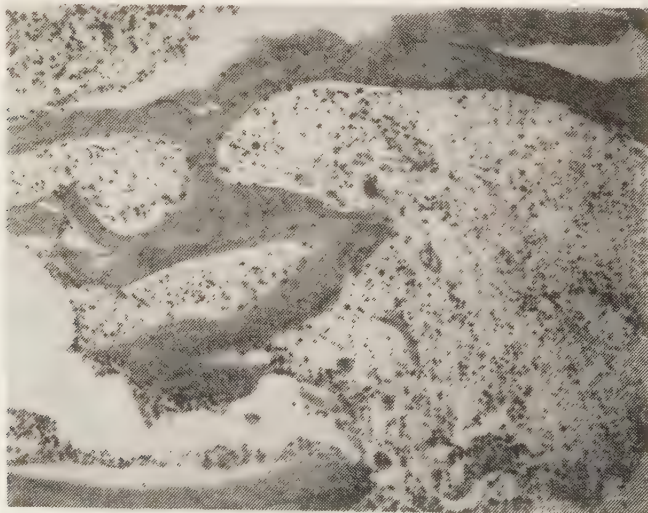


Abbildung 3

Histologische Bilder des Knochenmarks der Ratte

a) Kontrolltier der Gruppe 0: Normalbefund

b) Gruppe 3 (0.75 mg/kg T-2 Toxin i.v.): Starke Reduktion der Hämatopoese

Abbildung 4a)

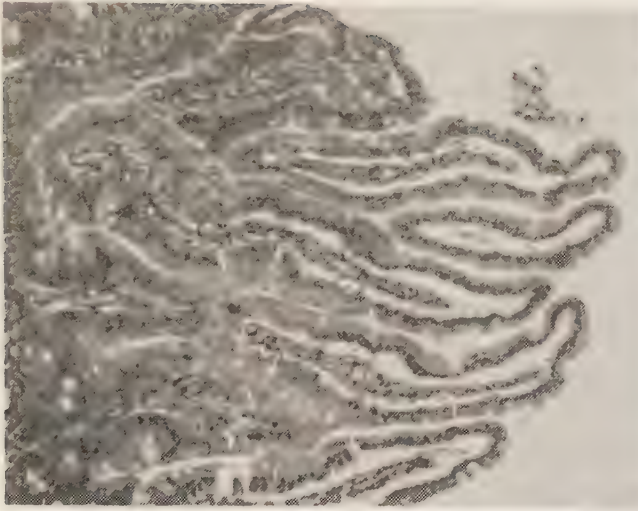


Abbildung 4b)

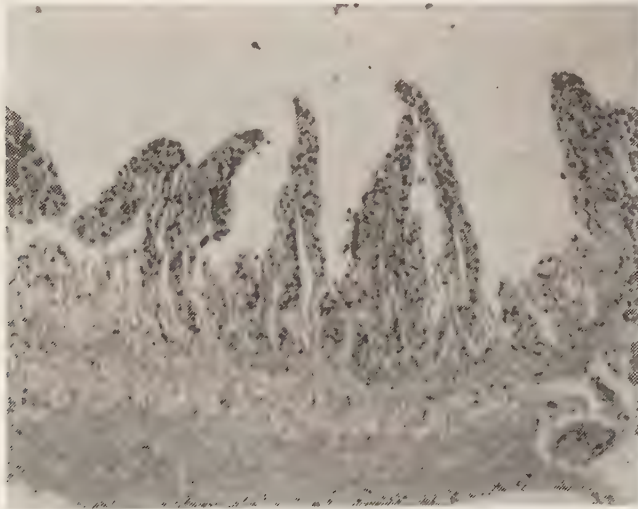


Abbildung 4

Histologische Bilder des Jejunums der Ratte

- a) Kontrolltier der Gruppe 0: Normalbefund (Epithelabhebung = Fixationsartefakt)
- b) Gruppe 3 (0.75 mg/kg I-2 Toxin i.v.): Völliger Verlust des Schleimhautepithels, "nacktes" Zottenstroma

Abbildung 5a)



Abbildung 5b)

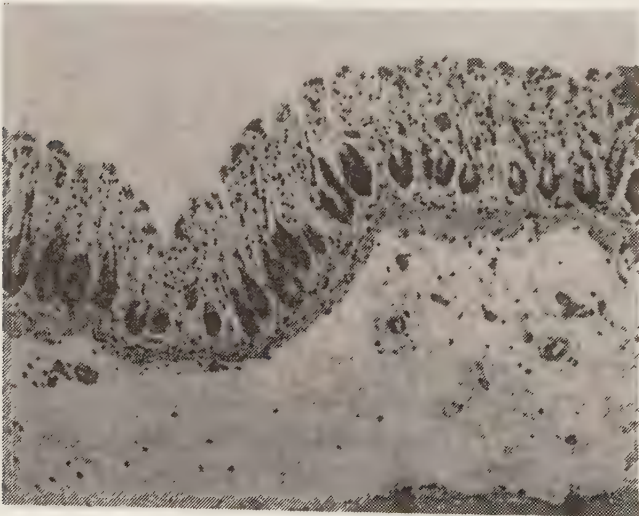


Abbildung 5

Histologische Bilder des Colons der Ratte

a) Kontrolltier der Gruppe 0: Normalbefund

b) Gruppe 3 (0.75 mg/kg I-2 Toxin i.v.): Völliger Verlust des Schleimhautepithels, Regeneration im unteren Drittel der Krypten

D.2. Beeinflussung der akuten Toxizität von T-2 Toxin bei der Ratte

D.2.1. Einfluß von Frischplasma

Die Tiere, welche 1.0 mg/kg T-2 Toxin erhalten hatten, zeigten die bei dieser Dosis typische Symptomatik (s.o.). Es fanden sich die oben beschriebenen histologischen Befunde an Herz, Leber und Gastrointestinaltrakt.

Bei den Tieren, die zusätzlich 10 ml/kg FFP i.v. verabreicht bekommen hatten, waren jedoch die histologischen Befunde an der Lunge - trotz vergleichbarer makroskopischer Befunde - deutlich diskreter: Perivaskuläre Ödeme waren nur in einem Fall zu erkennen, ansonsten beschränkte sich der Befund auf eine geringe venöse Hyperämie.

Gravierende Unterschiede waren allerdings bei den Nierenbefunden zu beobachten: Während bei den unbehandelten Tieren in sieben von acht Fällen eine massive disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) in den Glomerula vorgefunden wurde, fanden sich nur in einer von acht mit FFP behandelten Ratten Fibrinthromben in den Kapillarschlingen der Nierenkörperchen. Es war lediglich eine ausgeprägte Hyperämie der Kapillaren zu beobachten.

Dennoch hatte die Behandlung mit Frischplasma (FFP) keinerlei Einfluß auf die Letalität bei der eingesetzten T-2 Toxin Dosis. Auch die Inzidenz von Hämorrhagien blieb unbeeinflußt.

In beiden Gruppen starben alle Tiere. Die mittlere Überlebensdauer war bei den mit FFP behandelten Tieren sogar kürzer (Median 11.5 h vs 14.5 h bei den Kontrollen).

D.2.2. Einfluß von Silibinin

In der Kontrollgruppe verstarb 1/7 Tieren nach 34 h. In der Gruppe 2 (25 mg/kg Silibinin i.p.) verstarben 0/7 und in der Gruppe, welche zuvor 200 mg/kg Silibinin i.p. (Gruppe 3) erhalten hatte, 2/7 Tieren nach 45 h bzw. 47 h. Symptomatik und Sektionsbefunde waren den oben beschriebenen vergleichbar.

Die immer wieder zu beobachtende Gewichtsabnahme war jedoch bei den mit Silibinin behandelten Tieren deutlich geringer ausgeprägt (nach 72 h ca. 30% geringer im Vergleich zu den Kontrolltieren). Das relative Lebergewicht (bezogen auf das Körpergewicht) der behandelten Ratten lag um durchschnittlich 15 - 20% höher als bei den Kontrollen. Unterschiede zwischen den Gruppen 2 und 3 bestanden nicht.

Bei der histologischen Untersuchung der Lebern zeichnete sich eine klare Tendenz ab: Bei den Kontrolltieren, die nur T-2 Toxin (2.5 mg/kg p.o.) erhalten hatten, waren in allen Fällen verschiedene Grade einer Leberparenchymschädigung zu beobachten, welche nur bei einer Leber gering ausgeprägt war. Bei den Tieren der Gruppe 2, die zusätzlich 1 h vorher 25 mg/kg Silibinin i.p. verabreicht bekommen hatten, zeigten sich insgesamt nur geringe und uncharakteristische Befunde (vereinzelte nekrobiotisch veränderte Hepatozyten). Und bei den Ratten, die mit einer hohen Silibinin Dosis (200 mg/kg i.p.) vorbehandelt worden waren, war sogar nur bei einem einzigen Tier eine sehr diskrete Veränderung an einzelnen Leberzellen nachweisbar (etwas kondensiertes und stärker azidophil angefärbtes Zytoplasma).

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, daß eine Vorbehandlung mit Silibinin - besonders in höheren Dosen - eine deutliche Schutzwirkung gegenüber der hepatotoxischen Wirkung von T-2 Toxin entfaltet.

D.2.3. Einfluß von Dexamethason ^{*)}

Im ersten Versuch sollte der Einfluß von Dexamethason auf die Letalität einer intravenösen T-2 Toxin Vergiftung untersucht werden.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 dargestellt.

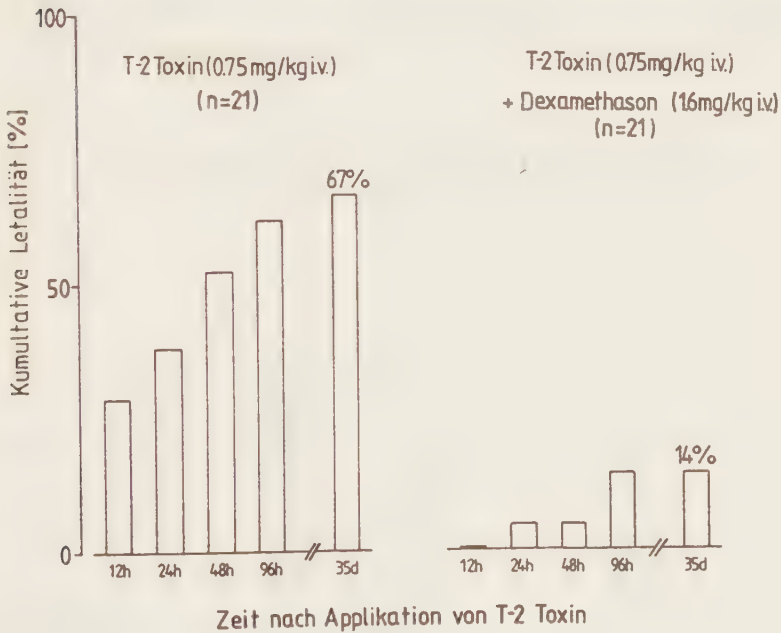


Abbildung 6

Einfluß einer Vorbehandlung mit Dexamethason auf die Letalität von Ratten bei T-2 Toxin Vergiftung; Dexamethason-gabe 30 min vor Toxingabe

^{*)} Ein Teil der Ergebnisse dieses Abschnitts wurde bereits publiziert (52)

Es zeigte sich, daß Dexamethason eine ausgeprägt protektive Wirkung besitzt. Am Ende der Beobachtungszeit war die Letalität in der Testgruppe, die 30 min vor der T-2 Toxingabe mit Dexamethason vorbehandelt worden war, mit 14% fast fünfmal niedriger als in der Kontrollgruppe (67%).

Ein weiterer Versuch galt der Frage, ob sich Dexamethason auch dann wirksam erweist, wenn es nach T-2 Toxin verabreicht wird.

Überlebensrate nach T-2 Toxin (0,75 mg/kg iv) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Gabe von Dexamethason (16 mg/kg iv)

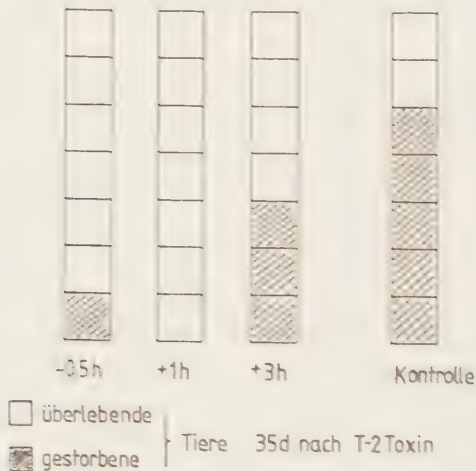


Abbildung 7

Einfluß des Applikationszeitpunktes von Dexamethason auf seine Schutzwirkung bei T-2 Intoxikation

In der Gruppe, die Dexamethason 30 min vor dem Toxin erhalten hatte, starb eines von sieben Tieren. Bei Gabe von Dexamethason 1 h nach T-2 Toxin überlebten alle Tiere. Wurde das Kortikosteroid erst 3 h nach T-2 Toxin verabreicht stieg die Letalität auf 3/7 und in der nicht mit Dexamethason behandelten Gruppe starben 5/7 Tieren (siehe Abbildung 7).

Diese Befunde zeigen, daß Dexamethason - um eine optimale Wirkung zu entfalten - so früh wie möglich verabreicht werden sollte.

In einem dritten Versuch erhielten die Ratten eine sicher tödliche Dosis von 1.0 mg/kg T-2 Toxin i.v. Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

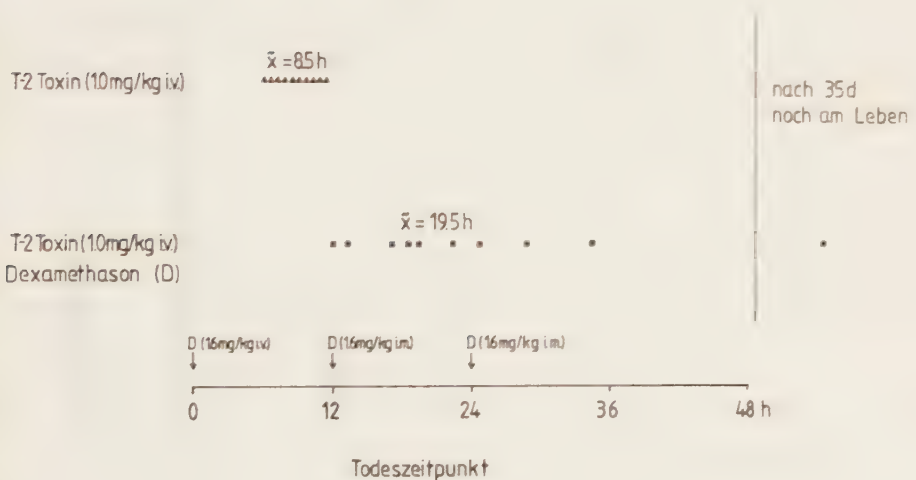


Abbildung 8

Einfluß von Dexamethason auf den Todeszeitpunkt von Ratten nach Gabe einer sicher letalen Dosis von T-2 Toxin

Alle Tiere der Kontrollgruppe starben 6 - 12 h (Median 8.5 h) nach der Injektion. Bei den mit Dexamethason vorbehandelten Tieren überlebte nur ein einziges Tier, trotz zusätzlicher Dexamethason Gaben nach 12 und 24 h. In dieser Gruppe starben die Tiere allerdings erst in einem Zeitraum von 12 - 35 h (Median 19.5 h) nach der Vergiftung.

Bei dieser letalen Dosis von T-2 Toxin verzögerte Dexamethason also nur den Zeitpunkt des Todes, ohne die Gesamtlealität wesentlich zu beeinflussen.

In der folgenden Abbildung 9 sind die wichtigsten Sektionsbefunde behandelter und unbehandelter Tiere vergleichend dargestellt.

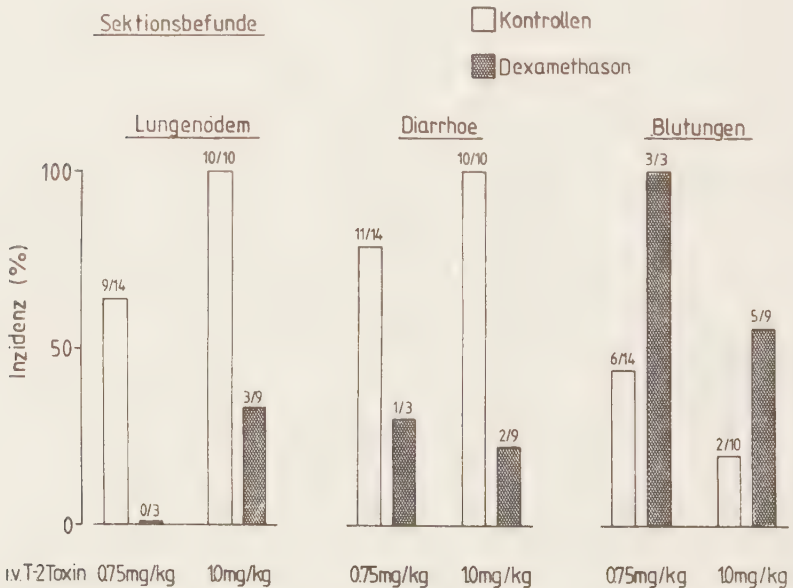


Abbildung 9

Einfluß von Dexamethason auf die Sektionsbefunde behandelter und unbehandelter Ratten nach T-2 Intoxikation (über den Säulen sind die absoluten Häufigkeiten angegeben)

Die Sektionsbefunde zeigen, daß es nach Gabe von Dexamethason zu einer erheblichen Abnahme der Inzidenz von Lungenödemen kam. Auch die Durchfälle waren bei den behandelten Tieren nur mehr gering ausgeprägt oder in den meisten Fällen überhaupt nicht mehr zu beobachten.

Dagegen wurde jedoch die Häufigkeit von Blutungen durch die Behandlung mit Dexamethason nicht reduziert. Gastrointestinale Hämorrhagien waren bei den behandelten Tieren sogar häufiger zu beobachten als bei den Kontrollen.

Im letzten Versuch dieser Reihe wurde die Schutzwirkung von Dexamethason bei oraler Vergiftung durch T-2 Toxin überprüft.

Bei einer Dosis von 3.0 mg/kg T-2 Toxin p.o. starb keines von den jeweils sieben Tieren der Kontroll- und Testgruppe.

Bei einer T-2 Toxin Dosis von 3.5 mg/kg p.o. starben jeweils 6/7 Tieren, wobei allerdings die Überlebenszeiten bei den mit Dexamethason behandelten Tieren (Median 49 h) deutlich länger waren als bei den Kontrollen (Median 33 h).

Bei einer absolut tödlichen Dosis von 5.0 mg/kg T-2 Toxin p.o. zeigte Dexamethason dann nur noch eine geringe verzögernde Wirkung (Median der Überlebenszeiten 34 h vs 30 h bei den Kontrollen).

Die dargestellten Ergebnisse belegen die erheblich schlechtere Schutzwirkung von Dexamethason bei peroraler im Vergleich zur intravenösen T-2 Toxin Vergiftung.

E. Diskussion

Zu Beginn unserer Untersuchungen wurden die akuten Dosis-Wirkungs-Beziehungen für T-2 Toxin bei der Ratte abgeschätzt, da die entsprechenden Daten für diese Tierart aus der Literatur nicht verfügbar waren. Wir verzichteten hierbei auf große Tierzahlen sowie auf die Ermittlung eines "genauen" LD₅₀-Wertes. Denn in den vergangenen Jahren kam man zunehmend zu der Überzeugung, daß die Etablierung eines exakten Zahlenwertes schon allein wegen der großen biologischen Variabilität wenig sinnvoll erscheint (46, 68).

Zu unserer Überraschung war der Verlauf der Dosis-Wirkungskurven ungewöhnlich steil. Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse gewann man sogar den Eindruck, daß sich hinter der akuten Letalität von T-2 Toxin ein "Alles-oder-Nichts-Gesetz" verberge. Denn zum einen fanden wir bei dem Tier, welches bei einer Dosis von 0.5 mg/kg T-2 Toxin gestorben war, makroskopisch und mikroskopisch vergleichbare Befunde wie bei den Ratten, die höhere Toxinmengen erhalten hatten. Zum anderen waren die erhobenen Befunde auch bei höheren Dosen in ihrer Ausprägung konstant und zeigten keine Dosisabhängigkeit.

Das zweite wichtige Ziel dieser Untersuchungen war das eingehende Studium des komplexen Vergiftungsbildes nach T-2 Toxin. Hierbei kam es uns besonders darauf an, die in Erscheinung tretenden Symptome und Befunde entsprechend dem Zeitpunkt ihres Auftretens und der Akuität der Symptomatik zu differenzieren.

Als konstante Befunde fanden sich nach intravenöser Vergiftung bei den zu einem frühen Zeitpunkt gestorbenen Tieren (6 - 12 h post injectionem) besonders folgende zwei Symptome: massive Diarrhöen sowie dyspnoische Beschwerden bei Entwicklung eines Lungenödems.

Die massiven Wasseransammlungen im Darmlumen sowie die vermehrte Dilatation und Blähung des Magen-Darm-Traktes legten den Schluß nahe, daß auch die Darmperistaltik erheblich eingeschränkt war. Zum gleichen Ergebnis kamen auch MATSUOKA et al. (29, 30) bei ihren eingehenden Untersuchungen zum Mechanismus trichothecen-induzierter Diarrhöen.

Die immer wieder angeführte Vorstellung (30, 41, 55) von der "radiomimetischen" Darmepithelschädigung als Ursache für die beobachteten Diarrhöen läßt sich jedoch alleine nicht zwanglos akzeptieren, da bei unseren Versuchen erste Stuhlveränderungen bereits 2 - 3 h nach Verabreichung des Giftes zu beobachten waren. Beim Strahlenschaden hingegen kommt es typischerweise erst nach einer deutlichen Latenzzeit (während einer zweiten Krankheitsperiode) zu Störungen des Magen-Darm-Traktes (61).

Weitaus seltener als die häufig beschriebenen Durchfälle findet das zweite Symptom dieser ersten hochakuten Vergiftungsphase, das Lungenödem, Erwähnung in der Literatur: Lediglich LUTSKY (27) und RUKMINI (37) konnten in den Lungen von Katzen und Affen Stauungen und Ödeme nach oraler T-2 Toxin Vergiftung nachweisen. Allerdings ist es denkbar, daß - aufgrund der phylogenetischen Verwandtschaft - diesem Symptom bei einer akuten T-2 Intoxikation des Menschen eine größere Bedeutung zukommt.

Unklar war zunächst die bei unseren Untersuchungen zu beobachtende Diskrepanz zwischen den meist massiven Sektionsbefunden (große Mengen schaumigen Sekrets in Trachea und Bronchien) und den eher diskreten histologischen Veränderungen ("Ödempfützten", "Ödemmanschetten"). Diese ließ sich vielleicht dadurch erklären, daß es nach Auftreten des Lungenödems rasch zum Tod der Versuchstiere kam.

Weiterhin stellt sich die Frage nach der Pathogenese der beobachteten Lungenveränderungen: Für eine cardiale Ursache sprechen die Befunde von YAROM et al. (66), die

morphologische und funktionelle Schädigungen am Rattenherzen nach Gabe von T-2 Toxin beschrieben.

Die in unseren histologischen Untersuchungen erhobenen Lungenbefunde hatten große Ähnlichkeiten mit den beim sogenannten Schocklungensyndrom des erwachsenen Menschen zu beobachtenden Veränderungen: "Teils intraalveoläres, teils interstitielles Lungenödem mit vaskulärer Kongestion und Stagnation sowie Blutungen mit Bildung hyaliner Membranen" (18).

Außerdem kommt ein primär toxisches Lungenödem in Frage. So diskutierten einige Autoren (1, 29) eine direkte toxische Schädigung der Kapillargefäßwände durch T-2 Toxin.

Die zweite Phase der akuten parenteralen Vergiftungssymptomatik war gekennzeichnet von Blutgerinnungsstörungen mit hämorrhagischer Diathese und Nierenfunktionsstörungen.

Die Gerinnungsfähigkeit des bei der Sektion gewonnenen Blutes war in einem Zeitraum von etwa 10 - 30 h nach der Injektion von T-2 Toxin stark eingeschränkt bzw. aufgehoben. Bei unseren früheren Untersuchungen mit Kaninchen (50) hatten wir bereits einen raschen Abfall von Gerinnungsfaktor-Aktivitäten im strömenden Blut nach T-2 Toxin beobachtet, ohne letztlich die Ursachen hierfür eindeutig klären zu können. Der Zeitraum einer kritischen Faktorenkonzentration im Kaninchenblut deckt sich in etwa mit dem der Koagulopathie des Rattenblutes.

Die im genannten Kaninchenversuch passager erhöhten Kreatinin-Konzentrationen im Plasma fallen darüberhinaus zeitlich zusammen mit den im vorliegenden Versuch mit Ratten beobachteten Nierenfunktionsstörungen (vorübergehend reduzierte Urinausscheidung, Anurie).

Als mögliche gemeinsame Ursache kommt eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) mit Verbrauchskoagulopathie in Betracht. Da nach unseren Beobachtungen unter der Einwirkung von T-2 Toxin die DIG hauptsächlich in den Nie-

renglomerula auftritt und deshalb wohl besser als glomeruläre Nierenthrombose anzusprechen ist, werden auch die Nierenfunktionsstörungen verständlich.

Obwohl die Fibrinthrombenbildung in unseren Versuchen auf die Nieren begrenzt war, gaben diese Anzeichen einer DIG zusammen mit den oben beschriebenen Lungenbefunden unübersehbare Hinweise auf die Symptome eines Schocks (16).

Die im Zustand der hämorrhagischen Diathese bei unseren Versuchstieren beobachteten Blutungen manifestierten sich vornehmlich am Intestinaltrakt. Dieser Befund leitet über zu einer dritten Phase der akuten intravenösen Vergiftung mit T-2 Toxin, die gekennzeichnet schien durch multiple Organschädigungen, besonders an Geweben mit einer hohen Zellteilungsrate (Wechselgewebe): sogenannte "radiomimetische" Schäden (55).

Besonders verheerend wirkten sich diese Veränderungen am Darm aus: Bereits nach 24 - 48 h kam es zumindest abschnittsweise zum vollständigen Verlust des Epithels, was - besonders in Anbetracht der gleichzeitig bestehenden Blutgerinnungsstörungen - zu massiven Blutungen ins Darmlumen führte. Auch beim Schock findet man häufig im Magendarmkanal "hämorrhagische Erosionen des Magens oder eine hämorrhagische Enteritis mit Nekrosen und Blutungen bzw. Ulzerationen, die durch Mikrothromben entstehen" (40). Gegen diese Vorstellung von der Ätiologie der beobachteten Darmveränderungen durch T-2 Toxin spricht allerdings besonders die Tatsache, daß wir bei der histologischen Darmuntersuchung nirgendwo intravasale Fibrinthromben entdecken konnten.

Der zweite wichtige Manifestationsort dieser "radiomimetischen" Schäden war das Knochenmark: Es kam zur toxischen Depression der Hämatopoese mit besonderer Reduzierung der Myelopoese. Aufgrund dieses Befundes muß bei der Diskussion der Blutgerinnungsstörungen - neben der beschriebenen plasmatischen Komponente - auch eine Throm-

bozytopenie berücksichtigt werden. Diese wurde bereits für verschiedene Tierspezies (11, 27) wie auch beim Menschen (47) beschrieben. Von besonderer Bedeutung ist auch die durch die Knochenmarksschädigung bedingte Leukopenie, die im Übrigen der in Weißrußland beobachteten Massenvergiftung ihren Namen gab, nämlich "Alimentäre Toxische Aleukie" (ATA). Hierbei starben mehr als 30% der bei dieser Vergiftung zu Tode gekommenen Menschen infolge einer Agranulozytose mit nekrotisierender Angina den Erstickungstod (21). Obwohl Infektionen meist erst nach chronischer Aufnahme von T-2 Toxin in den Vordergrund des Vergiftungsbildes rücken, ist es dennoch vorstellbar, daß auch bei einer akuten Vergiftung Infektionen zur Spättodesursache werden können. Denn wie verschiedene Autoren bereits im Tierexperiment nachweisen konnten, besteht gleichzeitig eine erhebliche Immunsuppression (10, 26, 36).

Das beschriebene "Drei-Phasen-Modell" der akuten intravenösen Vergiftung mit T-2 Toxin wählten wir zu unserer Arbeitshypothese und widmeten uns zunächst der ersten hochakuten Phase.

Als vordringlichstes Problem und wahrscheinlichste Todesursache während dieser Phase erschien uns das massive Lungenödem. Da wir, im Gegensatz zu anderen Autoren (66), bei unseren Untersuchungen keine schwerwiegenden histologischen Veränderungen an den Herzen der Ratten finden konnten, konzentrierte sich unser Interesse mehr auf die Vorstellung von einem primär toxischen Lungenödem bzw. von Lungenveränderungen im Rahmen eines Schocks.

Im Sinne einer "diagnosis ex juvantibus" untersuchten wir daher, ob sich das beobachtete Lungenödem durch Gabe eines Glucocorticoids beeinflussen läßt, da die protektive Wirkung dieser Substanzen beim toxischen Lungenödem gesichert ist (15, 17, 18).

Interessanterweise nahm aufgrund dieser Behandlung nicht nur die Inzidenz von Lungenödemen, sondern auch die Häu-

figkeit der Diarrhöen erheblich ab. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen liefern neuere Arbeiten zur Wirkung von Dexamethason am Darm, die von einer Steigerung des Natriumtransportes und einer somit gesteigerten Wasser-Resorption im Colon berichten (33). Zur Abklärung der Wirkung von Dexamethason auf die Wasser- und Elektrolytverluste unter dem Einfluß von T-2 Toxin im Darm sind noch eingehendere Untersuchungen nötig.

Offen bleibt die Frage nach der Ursache für das vermehrte Auftreten intestinaler Hämorrhagien. Eine direkte Nebenwirkung von Dexamethason scheint bei einmaliger Gabe eher unwahrscheinlich. Eine mögliche Erklärung hierfür ist unseres Erachtens darin zu sehen, daß - bedingt durch die längere Überlebenszeit unter Dexamethason - die behandelten Tiere ihre Blutungen erst "erleben" konnten. So gesehen würde dieser Befund auch die postulierte Mehrphasigkeit der Vergiftungssymptomatik indirekt bestätigen.

Die schlechtere Wirksamkeit von Dexamethason bei oraler Vergiftung mit T-2 Toxin könnte dadurch bedingt sein, daß bei dieser Applikationsart ganz andere Symptome in den Vordergrund des Vergiftungsbildes rücken. In der Literatur findet man häufig die Meinung vertreten, daß Trichothecene unabhängig vom Invasionsweg zu einer gleichartigen Vergiftungssymptomatik führen (34, 41).

Diese Auffassung ist - nach unseren Erfahrungen - zu korrigieren. Denn nach oraler Anwendung von T-2 Toxin spielten die beschriebenen Lungen- und Nierenveränderungen fast keine Rolle. Es dominierten hierbei Wasserverluste und Blutungen in den Intestinaltrakt. Der Schlüssel zum Verständnis dieser Unterschiede liegt wohl in der Toxokinetik von T-2 Toxin. So konnten wir in ersten Untersuchungen feststellen, daß T-2 Toxin in Darm und Leber äußerst rasch metabolisiert wird (5). Diese Befunde lassen auf einen "first pass effect" schließen.

Tierspezies	I-2 Toxin Dosis	Behandlung (Dosis)	Ergebnis	Literatur
Kaninchen	0.5 mg/kg i.v.	Vitamin K (tgl. 0.5 mg/kg s.c. 5 Tage vor und nach I-2 Toxin)	kein Einfluß	(12)
Kälber	0.25 mg/kg i.v.	Vitamin K (tgl. 25 mg/Tier s.c. bzw. p.o. 5 Tage vor und nach I-2 Toxin)	kein Einfluß	(13)
Ratten	3.0 mg/kg i.p.	Phenobarbital (tgl. 75 mg/Tier i.p. 3 Tage vor I-2 Toxin)	Letalität von 100% auf 10% gesenkt	(24)
Mäuse	"verschiedene s.c. Dosen"	Metyrapon 3-Methylcholanthren t-Stilbenoxid	LD ₅₀ + 58% LD ₅₀ + 84% LD ₅₀ + 169%	(8)
Mäuse	"verschiedene s.c. Dosen"	Glutathionvorstufen: OTC (7.5 mmol/kg i.p.) MTCA (2.5 mmol/kg i.p.)	LD ₅₀ + 37% LD ₅₀ + 37%	(9)
Junge Ratten	3 µg/g Futter 2 Wochen lang	Lignin, Alfalfa (bis 25% der Diät)	Verminderung der Futterverweigerung und Wachstumshemmung	(3)
Junge Ratten	3 µg/g Futter 2 Wochen lang	Bentonit (bis 10% der Diät)	Verminderung der Futterverweigerung und Wachstumshemmung	(4)

Tabelle 2

Bisher veröffentlichte Behandlungsversuche und -ergebnisse bei experimentellen I-2 Toxikosen

Betrachtet man die Ergebnisse anderer bisher veröffentlichter Behandlungsversuche (siehe Tabelle 2), so fällt auf, daß durch die Vorbehandlung mit mikrosomalen Enzyminduktoren z.T. beachtliche Schutzwirkungen erzielt wurden. Besonders wirksam zeigten sich Phenobarbital und t-Stilbenoxid. Diese Effekte werden von den Autoren auf eine gesteigerte Metabolisierung von T-2 Toxin im Sinne einer Entgiftung zurückgeführt. Ein direkter Vergleich mit der hier beschriebenen Wirkung von Dexamethason fällt allerdings schon deshalb schwer, da bei den jeweiligen Untersuchungen zum einen unterschiedliche Tierspezies eingesetzt wurden und zum anderen das Gift auf verschiedenen Invasionswegen verabreicht wurde (vgl. Tabelle 2). Darüberhinaus wurden bei den Versuchen mit Mäusen nicht einmal Dosisangaben für T-2 Toxin gemacht.

Wie aus Tabelle 2 weiterhin hervorgeht, war für die Entfaltung der beobachteten Schutzwirkung eine zumeist mehrtägige Vorbehandlung der Tiere nötig. Ein besonderer Vorteil der von uns untersuchten Dexamethasonwirkung scheint demnach zu sein, daß die vergleichsweise gute Wirksamkeit auch nach einer akuten T-2 Intoxikation beobachtet werden konnte. Denn der theoretisch interessante Einfluß einer mikrosomalen Enzyminduktion ist natürlich für die Therapie einer bereits eingetretenen Vergiftung ohne entscheidende Bedeutung.

Zusammenfassend glauben wir, mit dem Dexamethason ein Mittel in der Hand zu haben, das es erlaubt, wenigstens die erste, hochakute Phase einer parenteralen T-2 Toxin Vergiftung gleichsam "ausblenden" zu können. Dies erscheint uns vor allem von Bedeutung für die zukünftige Untersuchung der nachfolgenden Phasen einer akuten T-2 Toxin Vergiftung.

In ersten Untersuchungen zur Beeinflussung der Koagulopathie versuchten wir Gerinnungsfaktoren mittels Frischplasma zu substituieren. Denn aus unseren früheren Versuchen mit Kaninchen (50) wußten wir, daß es selbst nach

subletalen T-2 Toxin Dosen zu einem rapiden Abfall von Gerinnungsfaktoren im strömenden Blut kommt. Diese Behandlung erbrachte aber nicht die erhoffte Reduktion von Hämorrhagien. Die hierbei beobachtete erhebliche Verminderung der disseminierten intravasalen Gerinnung in der Niere ist wohl darauf zurückzuführen, daß mit dem "fresh frozen plasma" gleichzeitig bedeutende fibrinolytische Aktivitäten zugeführt wurden. Andererseits ist zu berücksichtigen, daß mit der Gabe von FFP auch eine nicht unerhebliche Volumensubstitution erfolgte (10 ml/kg KG), welche per se - im Rahmen eines Schocks - die Ausbildung einer DIG verhindert haben könnte.

Natürlich interessierte uns auch der Einfluß von Heparin auf die disseminierte intravasale Gerinnung. Doch erwies sich das bisher benutzte Tiermodell für diese Fragestellung als ungeeignet, da sich die heparinisierten Ratten zumeist in große Hämatoome verbluteten. Diese Versuche sollten jedoch an einer geeigneteren Tierspezies - evtl. unter Dexamethasonschutz und vorausgehender Gabe von Antithrombin-III - wiederholt werden.

Bei unseren Experimenten zur Beeinflussung der Hepatotoxizität von T-2 Toxin zeigte sich - gemessen an den histologischen Befunden - eine deutliche Schutzwirkung besonders höherer Dosen von Silibinin, ohne daß diese Behandlung eine Auswirkung auf die Letalität der mit T-2 Toxin vergifteten Tiere hatte. Gleichzeitig führten wir in Zusammenarbeit mit Herrn SONNENBICHLER (MPI für Biochemie in Martinsried bei München) in vitro Untersuchungen an Leberzellkulturen zur gleichen Fragestellung durch. Die bisher noch nicht veröffentlichten Ergebnisse belegten, daß bei vorheriger Zugabe von Silibinin die durch T-2 Toxin hervorgerufene Proteinsynthesehemmung erheblich gemindert werden konnte. Wurde Silibinin erst nach T-2 Toxin den Zellkulturen zugesetzt, blieb es ohne Wirkung. Wir interpretierten diese Ergebnisse im Sinne einer star-

ken, durch Silibinin bedingten Herabsetzung der Aufnahme von I-2 Toxin in die Leberzelle.

Abschließend betrachtet haben unsere bisherigen tierexperimentellen Befunde erste Ansatzpunkte für eine symptomatische Behandlung der akuten Vergiftung durch I-2 Toxin geliefert.

F. Literaturverzeichnis

- 1) Bamburg J.R., Strong F.M. (1971)
12,13-Epoxytrichothecenes
In: Microbial toxins, vol. I
Eds.: Kadis S., Ciegler A., Ajl S.
Academic Press, New York
- 2) Brian P.W., Mc Gowan J.C. (1946)
Biologically active metabolic products of the mould
Metarrhizium glutinosum S. Pope
Nature 157, 334
- 3) Carson M., Smith T.K. (1983)
Effect of feeding Alfalfa and refined plant fibers on
the toxicity and metabolism of T-2 toxin in rats
J.Nutr. 113, 304 - 313
- 4) Carson M., Smith T.K. (1983)
Role of Bentonite in prevention of T-2 toxicosis in rats
J.animal science 57, 1498 - 1506
- 5) Conrady-Lorck S., Strugala G., Fichtl B. (1986)
Investigations on the intestinal metabolism of T-2 toxin,
a major trichothecene mycotoxin
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharm.Suppl. 332, 96
- 6) Eppley R.M., Bailey W.J. (1973)
12,13-Epoxytrichothecenes as the probable mycotoxins
responsible for stachybotryotoxicosis
Science 181, 758 - 760

- 7) Forgacs J. (1972)
Stachybotryotoxicosis
In: Microbial toxins, vol. VIII
Eds.: Kadis S., Ciegler A., Ajl S.
Academic Press, New York
- 8) Fricke R.F. (1983)
Decreased toxicity of T-2 mycotoxin in mice pretreated
with microsomal enzyme inducers
Fed.Proc. 42, 626
- 9) Fricke R.F., Beauchamp B., Keeling L. (1984)
Effect of glutathione prodrugs on lethality of
T-2 mycotoxin in mice
Fed.Proc. 43, 656
- 10) Fromentin H. Salazar-Mejicanos S., Mariat F. (1981)
Experimental cryptococcosis in mice treated with
Diacetoxyscirpenol, a mycotoxin of Fusarium
Sabouraudia 19, 311 - 313
- 11) Gentry P.A., Cooper M.L. (1981)
Effect of Fusarium T-2 toxin on hematological and
biochemical parameters in the rabbit
Can.J.comp.Med. 45, 400 - 405
- 12) Gentry P.A. (1982)
The effect of administration of a single dose of
T-2 toxin on blood coagulation in the rabbit
Can.J.comp.Med. 46, 414 - 419
- 13) Gentry P.A., Cooper M.L. (1983)
Effect of intravenous administration of T-2 toxin
on blood coagulation in calves
Am.J.Vet.Res. 44, 741 - 746

- 14) Gilgan M.W., Smalley E.B., Strong F.M. (1966)
Isolation and partial characterization of a toxin
from *Fusarium tricinctum* on moldy corn
Arch.Biochem.Biophys. 114, 1 - 3
- 15) Grobecker H. (1984)
Akute Kreislaufinsuffizienz
In: Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie (5.Aufl.)
Hrsg.: Fülgraff G., Palm D.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
- 16) Hardaway R.M. (1968)
Microcoagulation in shock
Am.J.Surg. 110, 516 - 521
- 17) Henschler D. (1977)
Wichtige Gifte und Vergiftungen
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Hrsg.: Forth W., Henschler D., Rummel W.
Bibliographisches Institut, Mannheim/Wien/Zürich
- 18) Herzog H. (1977)
Erkrankungen der Lunge und der Pleura
In: Lehrbuch der Inneren Medizin (5.Aufl.)
Hrsg.: Gross R., Schölmerich P.
Schattauer Verlag, Stuttgart/New York
- 19) Hintikka E.-L. (1977)
Stachybotryotoxicosis as a veterinary problem
In: Mycotoxins in human and animal health
Eds.: Rodricks J.V., Hesseltine C.W., Mehlman M.A.
Pathotox Publishers, Park Forest South
- 20) Hoerr F.M., Carlton W.W., Yagen B. (1981)
Mycotoxicosis caused by a single dose of T-2 toxin
or Diacetoxyscirpenol in broiler chickens
Vet.Patho. 18, 652 - 664

- 21) Joffe A.Z. (1971)
Alimentary toxic aleucia
In: Microbial toxins, vol. VII
Eds.: Kadis S., Ciegler A., Ajl S.
Academic Press, New York
- 22) Joffe A.Z. (1974)
Toxicity of *Fusarium poae* and *F. sporotrichoides* and
its relation to alimentary toxic aleucia
In: Mycotoxins
Ed.: Purchase I.F.H.
Elsevier scientific publishing company, New York
- 23) Joffe A.Z. (1978)
In: Mycotoxic fungi, mycotoxins, mycotoxicoses, vol. III
Eds.: Wyllie T.D., Morehouse L.G.
Marcel Dekker Inc., New York/Basel
- 24) Kosuri N.R., Smalley E.B., Nichols R.E. (1971)
Toxicologic studies of *Fusarium tricinctum* (Corda)
Snyder et Hansen from moldy corn
Am.J.Vet.Res. 32, 1843 - 1850
- 25) Kriegleder H. (1981)
Morphologische Befunde beim Meerschweinchen nach akuter
und subakuter Intoxikation mit Diacetoxyscirpenol
Zbl.Vet.Med. A 28, 165 - 175
- 26) Lafarge-Frayssinet C., Lespinats G., Lafont P., Loissillier
F., Mousset S., Rosenstein Y., Frayssinet C. (1979)
Immunosuppressive effects of *Fusarium* extracts and
trichothecenes: Blastogenic response of murine splenic
and thymic cells to mitogens
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 160, 302 - 311

- 27) Lutsky I., Mor N., Yagen B., Joffe A.Z. (1978)
The role of T-2 toxin in experimental alimentary toxic
aleucia: A toxicity study in cats
Toxicol.Appl.Pharm. 43, 111 - 124
- 28) Marasas W.F.O., Bamburg J.R., Smalley E.B., Strong F.M.
(1969)
Toxic effects on trouts, rats and mice of T-2 toxin pro-
duced by the fungus *Fusarium tricinctum* (Cd.) Snyder. Hans.
Toxicol.Appl.Pharm. 15, 471 - 482
- 29) Matsuoka Y., Kubota K., Ueno Y. (1979)
General pharmacological studies of Fusarenon-X, a
trichothecene mycotoxin from *Fusarium* species
Toxicol.Appl.Pharm. 50, 87 - 94
- 30) Matsuoka Y., Kubota K. (1981)
Studies on mechanisms of diarrhea induced by Fusarenon-X,
a trichothecene mycotoxin from *Fusarium* species
Toxicol.Appl.Pharm. 57, 293 - 301
- 31) Mc Laughlin C.S., Vaughan M.H., Campbell I.M., Wei C.M.,
Stafford M.E., Hansen B.S. (1977)
Inhibition of protein synthesis by trichothecenes
In: Mycotoxins in human and animal health
Eds.: Rodricks J.V., Hesseltine C.W., Mehlman M.A.
Pathotox Publishers, Park Forest South
- 32) Nowicke J.W., Meselson M. (1984)
Yellow rain - a palynological analysis
Nature 309, 205 - 207
- 33) Perrone R.D., Alexander E.A., Bengel H.H., Schwartz J.H.
(1984)
Effect of aldosterone and dexamethasone pretreatment on
sodium transport in rat distal colon in vitro
Pflügers Arch. 400, 257 - 261

- 34) Report of the Committee on Protection Against Trichothecene Mycotoxins (1983)
National Academy Press, Washington
- 35) Rodricks J.V., Hesseltine C.W., Mehlman M.A. (1977)
Mycotoxins in human and animal health
Proc. Conference on mycotoxins in human and animal health
Pathotox Publishers, Park Forest South
- 36) Rosenstein Y., Kretschmer R.R., Lafarge-Frayssinet C.
(1981)
Effect of Fusarium toxins, T-2 toxin and Diacetoxyscirpenol, on murine T-independent immune responses
Immunology 44, 555 - 560
- 37) Rukmini C., Prasad J.S., Rao K. (1980)
Effects of feeding T-2 toxin to rats and monkeys
Fd.Cosmet.Toxicol. 18, 267 - 269
- 38) Saito M., Tatsuno I. (1971)
Toxins of Fusarium nivale
In: Microbial toxins
Eds.: Kadis S., Ciegler A., Ajl S.
Academic Press, New York
- 39) Saito M., Ohtsubo K. (1974)
Trichothecene mycotoxins of Fusarium species
In: Mycotoxins
Ed.: Purchase I.F.H.
Elsevier scientific publishing company, New York
- 40) Sandritter W. (1974)
Störungen des intravaskulären Transports
In: Allgemeine Pathologie
Hrsg.: Sandritter W., Beneke G.
Schattauer Verlag, Stuttgart/New York

- 41) Sato N., Ueno Y. (1977)
Comparative toxicities of trichothecenes
In: Mycotoxins in human and animal health
Eds.: Rodricks J.V., Hesseltine C.W., Mehlman M.A.
Pathotox Publishers, Park Forest South
- 42) Schiefer H.B., Hancock D.S. (1984)
Systemic effects of topical application of T-2 toxin
in mice
Toxicol.Appl.Pharm. 76, 464 - 472
- 43) Schoental R., Joffe A.Z., Yagen B. (1979)
Comparison of the effects of Neosolaniol, a trichothecene metabolite of Fusarium species, with those observed in rodents given T-2 toxin
Br.J.Cancer 40, 301
- 44) Seagrave S. (1981)
Yellow rain
M. Evans and Co., New York
- 45) Segal R., Milo-Goldzweig J., Joffe A.Z., Yagen B. (1983)
Trichothecene-induced hemolysis. I. The hemolytic activity of T-2 toxin
Toxicol.Appl.Pharm. 70, 343 - 349
- 46) Tattersall M.L. (1982)
Statistics and the LD 50 study
Arch.Toxicol.Suppl. 5, 267 - 270
- 47) Thipgen J.T., Vaughn C., Stuckey W.J. (1981)
Phase II trial of Anguidine in patients with sarcomas unresponsive to prior chemotherapy: A southwest oncology group study
Canc.Treatm.Pep. 65, 881 - 882

- 48) Toufexis A. (1982)
A rain of terror in Asia
Time, April 5th, 22
- 49) Tremel H., Szinicz L. (1984)
Effects of T-2 toxin, a trichothecene, in suspensions
of isolated rat hepatocytes
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharm.Suppl. 325, 113
- 50) Tremel H., Szinicz L., Fichtl B., Forth W. (1984)
Blood coagulation disorders in rabbits following
acute poisoning with T-2 toxin
Proc.Int.Soc.Toxinol., Basel
- 51) Tremel H. (1984)
Untersuchungen zum Mechanismus der toxischen Wirkung
von T-2 Toxin, einem Mykotoxin aus der Gruppe der
Trichothecene
Dissertation, Stuttgart-Hohenheim
- 52) Tremel H., Strugala G., Forth W., Fichtl B. (1985)
Dexamethasone decreases lethality of rats in acute
poisoning with T-2 toxin
Arch.Toxicol. 57, 74 - 75
- 53) Ueno Y., Fukushima K. (1968)
Inhibition of protein and DNA syntheses in Ehrlich
ascites tumor by Nivalenol, a toxic principle of
Fusarium nivale - growing rice
Experientia 24, 1032 - 1033
- 54) Ueno Y., Hosoya M., Ishikawa Y. (1969)
Inhibitory effects of mycotoxins on the protein
synthesis in rabbit reticulocytes
J.Biochem. 66, 419 - 422

- 55) Ueno Y., Ueno I., Saito M., Enomoto M. (1971)
Toxicological approaches to the metabolites of
Fusaria. III. Acute toxicity of Fusarenon-X
Japan.J.Exp.Med. 41, 521 - 539
- 56) Ueno Y., Ishii K., Sakai K., Tanaka T., Enomoto M.
(1972)
Toxicological approaches to the metabolites of
Fusaria. IV. Microbial survey on "bean-hulls poisoning of horses" with the isolation of toxic trichothecenes, Neosolaniol and T-2 toxin of *Fusarium solani* M-1-1
Japan.J.Exp.Med. 42, 187 - 203
- 57) Ueno Y., Ishii K., Sato N. (1973)
Screening of trichothecene-producing fungi and the comparative toxicity of isolated mycotoxins
Japan.J.Pharm.Suppl. 23, 133
- 58) Ueno Y., Sato N., Ishii K. (1974)
Trichothecene compounds - vomiting factor in
Fusarium toxicoses
Proc.Japan.J.Pharm.Suppl. 24, 40
- 59) Ueno Y., Matsumoto H. (1975)
Inactivation of some thiol-enzymes by trichothecene mycotoxins from *Fusarium* species
Chem.Pharm.Bull. 23, 2439 - 2442
- 60) Ueno Y. (1980)
Trichothecene mycotoxins. Mycology, chemistry and toxicology.
In: Advances in nutritional research, vol. III
Ed.: Draper H.H.
Plenum Press, New York

- 61) Venrath H. (1977)
Erkrankungen durch äußere physikalische Ursachen
In: Lehrbuch der Inneren Medizin (5.Aufl.)
Hrsg.: Gross R., Schölmerich P.
Schattauer Verlag, Stuttgart/New York
- 62) Vesonder R.F., Ciegler A., Burmeister H.R., Jensen A.H.
(1979)
Acceptance by swine and rats of corn amended with
trichothecenes
Appl.Environ.Microbiol. 38, 344 - 346
- 63) Weaver G.A., Kurtz H.J., Bates F.Y., Chi M.S.,
Mirocha C.J., Behrens J.C., Robinson T.S. (1978)
Acute and chronic toxicity of T-2 mycotoxin in swine
Vet.Res. 103, 531 - 535
- 64) Woronin M. (1891)
Über das "Taumelgetreide" in Süd-Ussurien
Bot.Zeitung 49, 81 - 94
- 65) Yagen B., Joffe A.Z., Horn P., Mor N., Lutsky J.J.
(1977)
Toxins from a strain involved in ATA
In: Mycotoxins in human and animal health
Eds.: Rodricks J.V., Hesseltine C.W., Mehlman M.A.
Pathotox Publishers, Park Forest South
- 66) Yarom R., More R., Sherman Y., Yagen B. (1983)
T-2 toxin-induced pathology in the hearts of rats
Br.J.Exp.Path. 64, 570 - 577
- 67) Yates S.G. (1971)
Toxin-producing fungi from fescue pasture
In: Microbial toxins, vol. VII
Eds.: Kadis S., Ciegler A., Ajl S.
Academic Press, New York

68) Zbinden G., Flury-Roversi M. (1981)

Significance of the LD 50-test for the toxicological
evaluation of chemical substances

Arch.Toxicol. 47, 77 - 99

Lebenslauf

Name: Harald, Johannes, August Tremel
Geburtsdatum: 13. April 1954
Geburtsort: Marktheidenfeld
Eltern: Vater: Wilhelm J. Tremel, Polizeibeamter
Mutter: Emma Tremel, geb. Haun
Familienstand: ledig
Konfession: römisch-katholisch

1960 - 1965 Besuch der Volksschule in Marktheidenfeld
1965 - 1974 Besuch des Gymnasiums in Lohr/Bayern,
Großes Latinum, Neusprachliches Abitur
1974 - 1976 Wehrdienst bei der Luftwaffe, Offizier d.R.
1976 - 1978 Studium der Ökotoxikologie an der TU München-Weihenstephan, Vordiplom
1978 - 1981 Studium der Ernährungswissenschaften an der
Universität Hohenheim, Vordiplom und Diplom
1982 Beginn des Studiums der Medizin an der LMU
München und der Tätigkeit als Wissenschaft-
licher Mitarbeiter am Walther Straub-Insti-
tut für Pharmakologie und Toxikologie der
LMU München
1983 Ärztliche Vorprüfung
1984 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und
Promotion zum Dr.rer.nat. an der Fakultät
für Allgemeine und Angewandte Naturwissen-
schaften der Universität Hohenheim
1985 Lehrauftrag: Ernährung und Umwelt, FHS München
1986 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1987 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
und Approbation als Arzt

